

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2002年3月28日 (28.03.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/24647 A1(51)国際特許分類⁷: C07D 207/26,
A61K 31/4015, A61P 43/00, 37/06, 11/06, 3/14, 25/00,
11/00, 1/16, 13/12, 9/12, 9/10, 29/00, 31/04, 7/00, 1/04,
1/02, 25/20, 7/02, 21/00, 29/00, A61K 47/40

(21)国際出願番号: PCT/JP01/08176

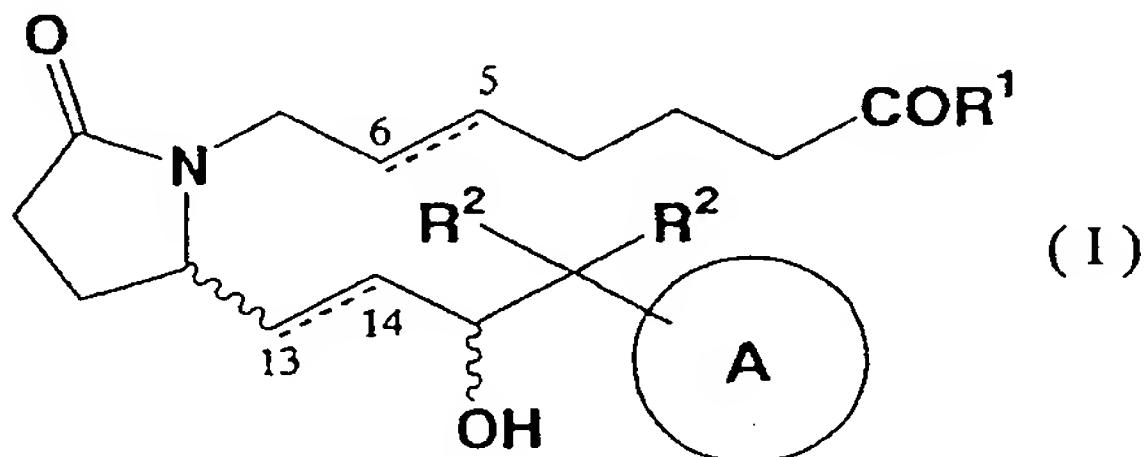
(22)国際出願日: 2001年9月20日 (20.09.2001)

(25)国際出願の言語: 日本語

(26)国際公開の言語: 日本語

(30)優先権データ:
特願2000-286696 2000年9月21日 (21.09.2000) JP(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 小野
薬品工業株式会社 (ONO PHARMACEUTICAL CO.,
LTD.) [JP/JP]; 〒541-8526 大阪府大阪市中央区道修町
2丁目1番5号 Osaka (JP).

(72)発明者: および

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 丸山
透 (MARUYAMA, Tohru) [JP/JP]. 小林
馨 (KOBAYASHI, Kaoru) [JP/JP]. 丸山 隆幸
(MARUYAMA, Takayuki) [JP/JP]; 〒618-8585 大阪府三島郡島本町桜井3丁目1番1号 小野薬品工業株
式会社 水無瀬総合研究所内 Osaka (JP).(74)代理人: 弁理士 大家邦久(OHIE, Kunihisa); 〒103-
0013 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第
2ビル7階 大家特許事務所 Tokyo (JP).(81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84)指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, MI, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
- 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。(54) Title: EP₄ RECEPTOR AGONISTS CONTAINING 8-AZAPROSTAGLANDIN DERIVATIVES AS THE ACTIVE INGREDIENT(54)発明の名称: 8-アザプロスタグランジン誘導体を有効成分として含有するEP₄受容体作動薬

myocardial ischemia, systemic inflammatory syndrome, sepsis, hemophagous syndrome, macrophage activation syndrome, Still disease, Kawasaki disease, burn, systemic granuloma, ulcerative colitis, Crohn's disease, hypercytopenia at dialysis, multiorgan failure, shock, digestive ulcer, stomatitis, sleep disorder or thrombosis, or osteogenesis promoters.

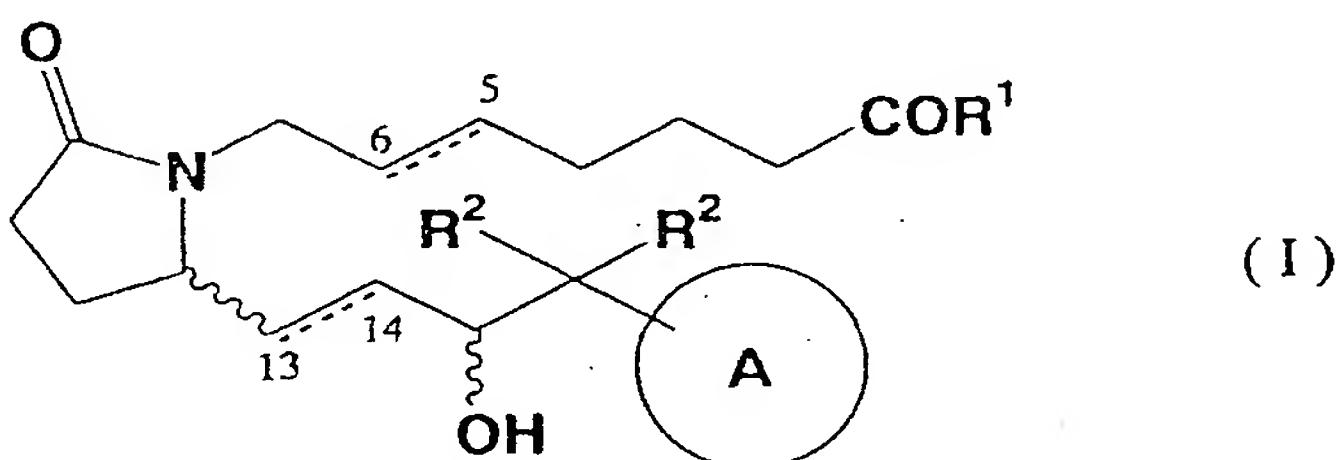
(57) Abstract: EP₄ receptor agonists containing as the active ingredient 8-azaprostaglandin derivatives represented by the following general formula (I) wherein each symbol has the meaning as defined in the description. The compounds represented by the general formula (I) are useful as preventives and/or remedies for immune diseases, asthma, diseases in association with decrease in bone mass, nerve cell death, pulmonary injury, pulmonary fibrosis, pulmonary emphysema, bronchitis, chronic obstructive respiratory diseases, liver injury, acute hepatitis, nephritis, renal failure, hypertension, myocardial ischemia, systemic inflammatory syndrome, sepsis, hemophagous syndrome, macrophage activation syndrome, Still disease, Kawasaki disease, burn, systemic granuloma, ulcerative colitis, Crohn's disease, hypercytopenia at dialysis, multiorgan failure, shock, digestive ulcer, stomatitis, sleep disorder or thrombosis, or osteogenesis promoters.

[続葉有]



(57) 要約:

式 (I) で示される 8-アザプロスタグラジン誘導体を有効成分として含有する EP_4 受容体作動薬 (式中の記号は明細書の記載と同じ意味を表わす。)。



式 (I) で示される化合物は、免疫疾患、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スティル病 (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害、または血栓症の治療および／または予防剤、または骨形成促進剤として有用である。

明細書

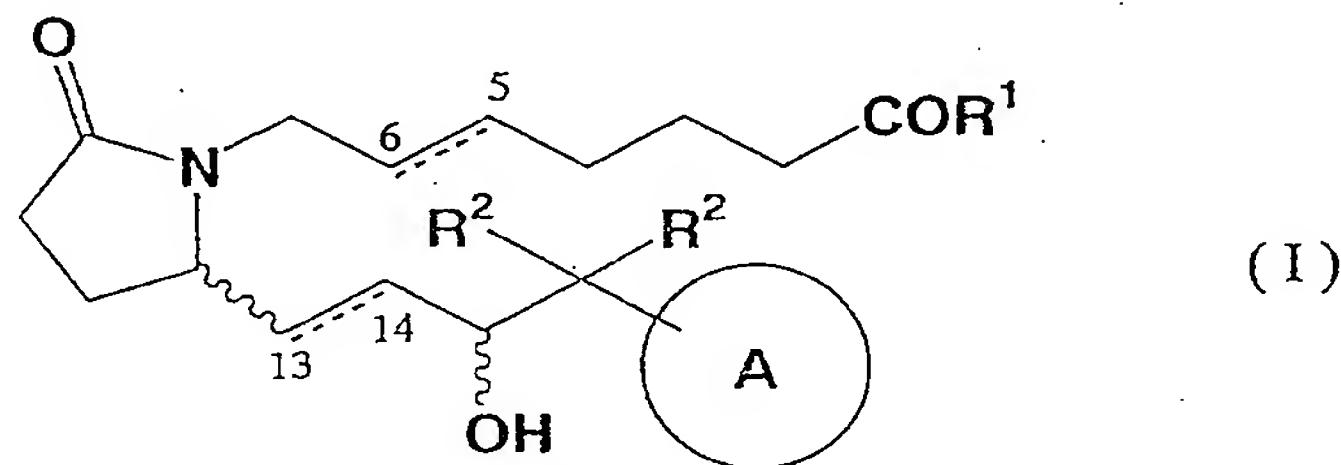
8-アザプロスタグラジン誘導体を有効成分として含有するEP₄受容体作動薬

5

技術分野

本発明は、8-アザプロスタグラジン誘導体を有効成分として含有するEP₄受容体作動薬（アゴニスト）に関する。

さらに詳しくは、一般式（I）



10

（式中、すべての記号は後記と同じ意味を表わす。）で示される化合物を有効成分として含有するEP₄受容体作動薬（アゴニスト）に関する。

背景技術

15 プロスタグラジンE₂（PGE₂と略記する。）は、アラキドン酸カスケードの中の代謝産物として知られており、細胞保護作用、子宮収縮、発痛作用、消化管の蠕動運動促進、覚醒作用、胃酸分泌抑制作用、血圧降下作用、利尿作用等を有していることが知られている。

近年の研究の中で、PGE₂受容体には、それぞれ役割の異なったサブタイプが存在することが分かってきた。現時点で知られているサブタイプは、大別して4つあり、それぞれ、EP₁、EP₂、EP₃、EP₄と呼ばれている（Negishi M. et. al, J. Lipid Mediators Cell Signaling 12, 379-391 (1995)）。

E P₄受容体は、TNF- α 産生抑制、IL-10産生増強に関与していると考えられている。

従って、E P₄受容体に強く結合する化合物は、E P₄受容体作動薬（アゴニスト）として、喘息、後述するような骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、
5 肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スタイル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック等の疾患の予防および／または治療に有用であり、また
10 TNF- α 産生抑制作用を介して関与する免疫疾患（例えば、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リュマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）の治療および／または予防に有用であると考えられている。また、E P₄受容体は粘膜保護作用にも関係しており、胃潰瘍、十二指腸潰瘍などの消化
15 管潰瘍や口内炎の治療および／または予防に有用であると考えられる。

さらに、E P₄受容体に結合する化合物は、骨形成促進作用も有していることから、i) 骨量低下疾患、例えば、

1) 原発性骨粗鬆症（例えば、加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、
20 2) 二次性骨粗鬆症（例えば、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リューマチ性骨粗鬆症等）、
3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ページエット病、骨欠損（歯槽骨欠損、
25 下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患の予防および／または治療に有用であるばかりでなく、ii) 骨の手術後の骨形成（例えば、骨折

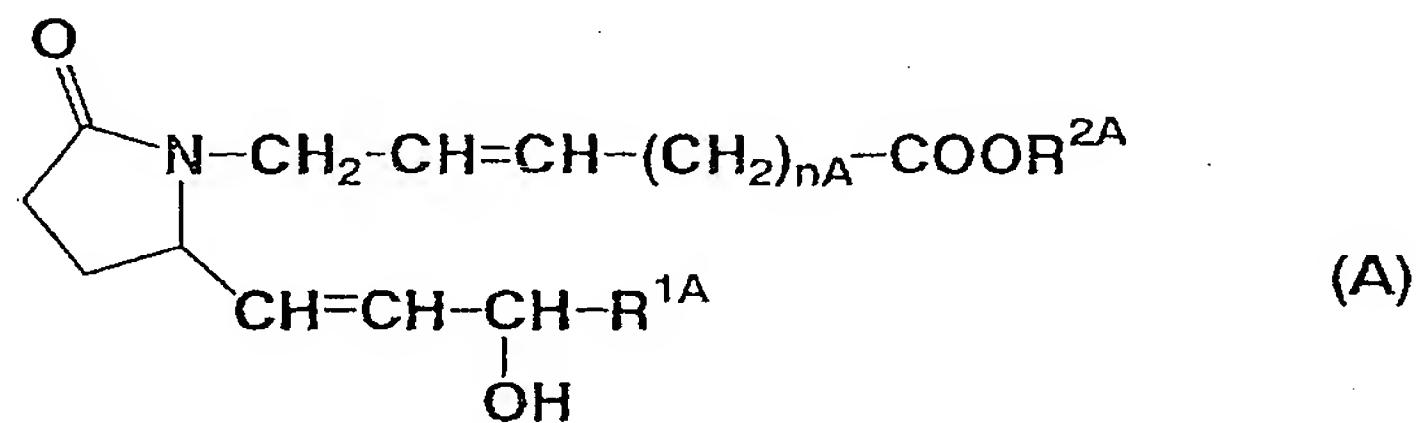
後の骨形成、骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等) の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法として有用であると考えられる。

また、EP₄は生理的睡眠の誘発や血小板凝集抑制作用を有し、EP₄受容体に結合する化合物は、睡眠障害や血栓症にも有用であると考えられる。

EP₄に選択的に結合する化合物は、EP₁によると考えられる発痛、EP₂によると考えられる子宮弛緩作用、EP₃によると考えられる子宮収縮作用等がないため、これらへの影響がない薬剤であると考えられる。

一方、8-アザプロスタグラジン誘導体としては、以下のものが報告されている。

(A) 特開昭 52-5764 号明細書には、一般式 (A)



(式中、R^{1A}は直鎖状または分枝鎖状の飽和あるいは不飽和の1～10個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素残基あるいは3～7個の炭素原子を有する環状脂肪族炭化水素残基であって、以下のa)～f) の基によって置換されてもよく：

- a) 直鎖状または分枝鎖状の1～5個の炭素原子を有するアルコキシー、アルキルチオ、アルケニルオキシー、あるいはアルケニルチオ残基、
- b) フェノキシ残基 (これはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されるアルキル基、ハロゲン原子、場合によってはハロゲン置換されたフェノキシ残基あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ残基によってモノーあるいはジー置換されていてよい)、

c) フリルオキシー、チエニルオキシーあるいはベンジルオキシ残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換アルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によって核がモノーあるいはジー置換されていてよい）、

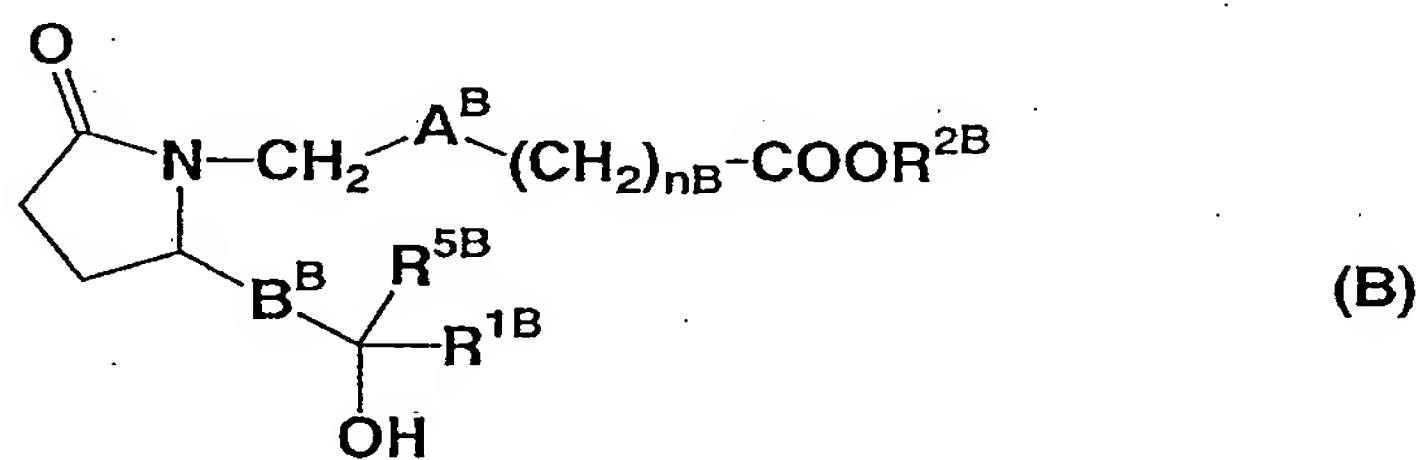
5 d) トリフルオルメチルあるいはペンタフルオルエチル基、

e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル残基、

f) フェニル、チエニルあるいはフリル残基（これらはそれ自身1～3個の炭素原子を有する場合によってはハロゲン置換されたアルキル基、ハロゲン原子あるいは1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によってモノーあるいはジー置換されていてよい）、

10 R^{2A} は直鎖状または分枝鎖状の飽和あるいは不飽和の1～6個の炭素原子を有する脂肪族あるいは環状脂肪族炭化水素残基あるいは7もしくは8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素残基であり、そして nA は2、3あるいは4なる数である）で示されるピロリドンならびにこれら化合物の遊離の酸およびこれらの生理学的に受容され得る金属塩あるいはアミン塩が痙攣原性、鎮痙作用（例えば気管支拡張）、血圧降下、胃液分泌防止および墮胎性質を有することが開示されている。

（B）特開昭52-133975号には、一般式（B）



20 （式中、 R^{1B} は1～10個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状で飽和または不飽和の脂肪族炭化水素基または3～7個の炭素原子を有する脂環式炭化水素基を表わし、

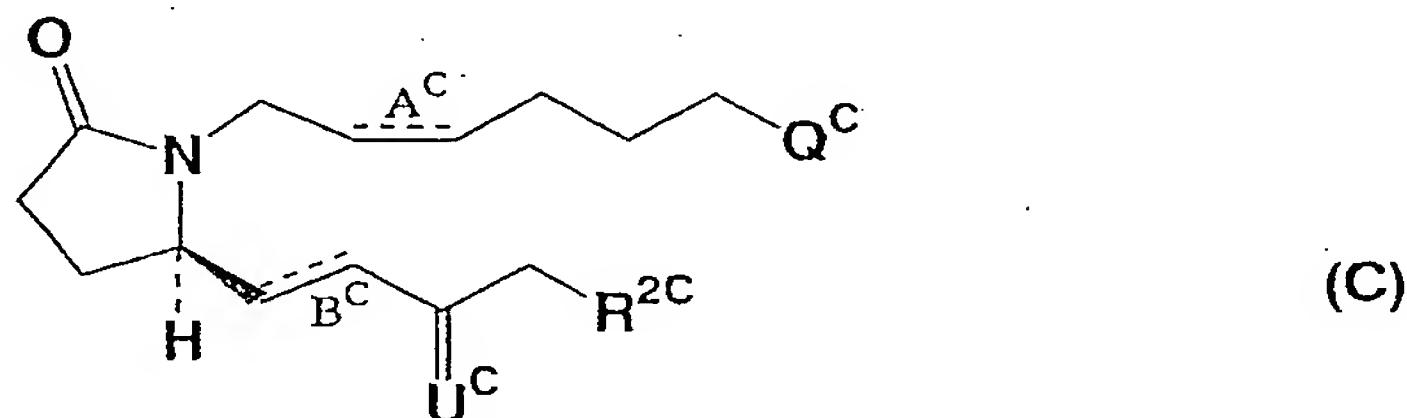
これらの基は

- a) 1～5個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状のアルコキシ、アルキルチオ、アルケニルオキシまたはアルケニルチオ基、
- b) 場合によりハロゲン置換された1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子、場合によりハロゲン置換されたフェノキシ基または1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によりそれ自体モノ置換あるいはジ置換されていてもよいフェノキシ基、
- c) 場合によりハロゲン置換された1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子または1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によりそれ自体その核においてモノ置換あるいはジ置換されていてもよいフリルオキシ、チエニルオキシまたはベンジルオキシ基、
- d) トリフルオロメチル基またはペンタフルオロエチル基、
- e) 3～7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、
- f) 場合によりハロゲン置換された1～3個の炭素原子を有するアルキル基、ハロゲン原子または1～4個の炭素原子を有するアルコキシ基によりそれ自体モノ置換あるいはジ置換されていてもよいフェニル、チエニルまたはフリル基により置換されていることができ、

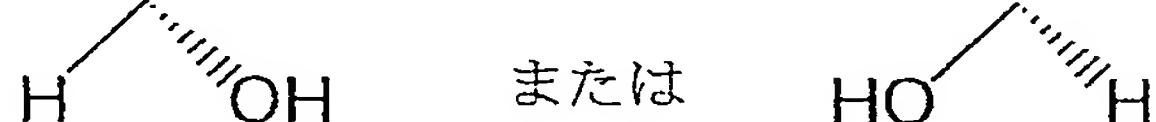
R^{2B} は2～6個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状で飽和または不飽和の脂肪族または環式脂肪族炭化水素基あるいは7個または8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素基を表わすか、あるいは R^{1B} 、 R^{5B} 、 A^B 、 B^B および nB がそれぞれ同時に水素原子、 n -ペンチル基、 $-CH_2-CH_2-$ 基、 $-CH=CH-$ 基および3の数値を表わさない場合にはメチル基または水素原子を表わし、 R^{3B} は水素を表わすか、あるいは1～5個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基、2～5個の炭素原子を有するアルケニルまたはアルキニル基あるいは7個または8個の炭素原子を有する芳香脂肪族炭化水素基を表わし、 A^B および B^B は $-CH_2-CH_2-$ 基または $-C$

H=CH-基を表わし、その際A^BおよびB^Bは同じでもあるいは異なっていてもよいがしかし同時に-CH=CH-基であることはできず、n^Bは2、3または4の数を表わす。) で表わされる化合物およびこれら化合物の生理学的に許容しうる金属塩またはアミン塩が痙攣性、気管支拡張性、血管活性および頓挫性そして胃液分泌抑制作用を有することが開示されている。

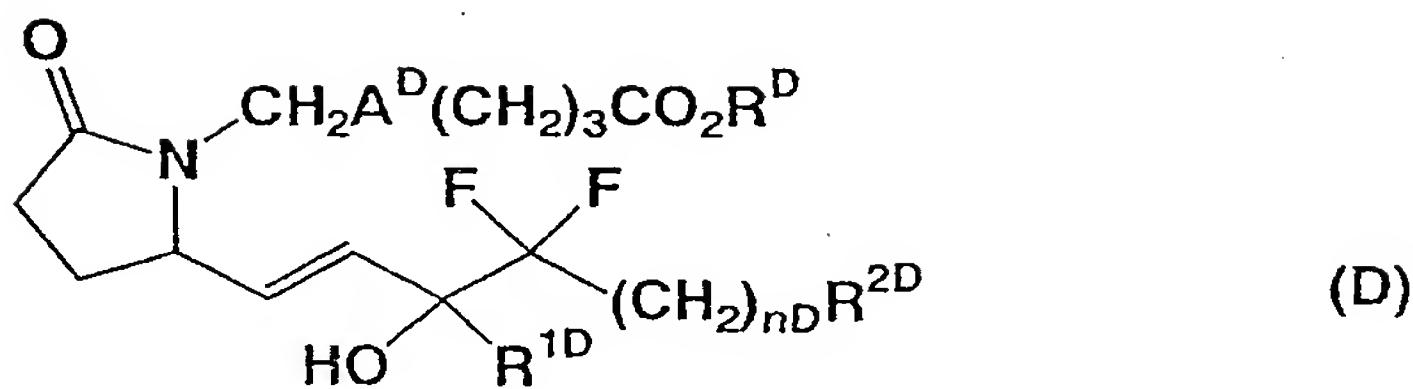
5 (C) 特開昭 53-21159 号には、一般式 (C)



(式中、Q^Cは-COO R³、テトラゾール-5-イルおよび-CO NH R⁴からなる群より選択され；A^Cは単結合またはシス二重結合であり；B^Cは単結合またはトランス二重結合であり；U^Cは



10 15 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 70 75 80 85 90 95 100 105 110 115 120 125 130 135 140 145 150 155 160 165 170 175 180 185 190 195 200 205 210 215 220 225 230 235 240 245 250 255 260 265 270 275 280 285 290 295 300 305 310 315 320 325 330 335 340 345 350 355 360 365 370 375 380 385 390 395 400 405 410 415 420 425 430 435 440 445 450 455 460 465 470 475 480 485 490 495 500 505 510 515 520 525 530 535 540 545 550 555 560 565 570 575 580 585 590 595 600 605 610 615 620 625 630 635 640 645 650 655 660 665 670 675 680 685 690 695 700 705 710 715 720 725 730 735 740 745 750 755 760 765 770 775 780 785 790 795 800 805 810 815 820 825 830 835 840 845 850 855 860 865 870 875 880 885 890 895 900 905 910 915 920 925 930 935 940 945 950 955 960 965 970 975 980 985 990 995 1000 1005 1010 1015 1020 1025 1030 1035 1040 1045 1050 1055 1060 1065 1070 1075 1080 1085 1090 1095 1100 1105 1110 1115 1120 1125 1130 1135 1140 1145 1150 1155 1160 1165 1170 1175 1180 1185 1190 1195 1200 1205 1210 1215 1220 1225 1230 1235 1240 1245 1250 1255 1260 1265 1270 1275 1280 1285 1290 1295 1300 1305 1310 1315 1320 1325 1330 1335 1340 1345 1350 1355 1360 1365 1370 1375 1380 1385 1390 1395 1400 1405 1410 1415 1420 1425 1430 1435 1440 1445 1450 1455 1460 1465 1470 1475 1480 1485 1490 1495 1500 1505 1510 1515 1520 1525 1530 1535 1540 1545 1550 1555 1560 1565 1570 1575 1580 1585 1590 1595 1600 1605 1610 1615 1620 1625 1630 1635 1640 1645 1650 1655 1660 1665 1670 1675 1680 1685 1690 1695 1700 1705 1710 1715 1720 1725 1730 1735 1740 1745 1750 1755 1760 1765 1770 1775 1780 1785 1790 1795 1800 1805 1810 1815 1820 1825 1830 1835 1840 1845 1850 1855 1860 1865 1870 1875 1880 1885 1890 1895 1900 1905 1910 1915 1920 1925 1930 1935 1940 1945 1950 1955 1960 1965 1970 1975 1980 1985 1990 1995 2000 2005 2010 2015 2020 2025 2030 2035 2040 2045 2050 2055 2060 2065 2070 2075 2080 2085 2090 2095 2100 2105 2110 2115 2120 2125 2130 2135 2140 2145 2150 2155 2160 2165 2170 2175 2180 2185 2190 2195 2200 2205 2210 2215 2220 2225 2230 2235 2240 2245 2250 2255 2260 2265 2270 2275 2280 2285 2290 2295 2300 2305 2310 2315 2320 2325 2330 2335 2340 2345 2350 2355 2360 2365 2370 2375 2380 2385 2390 2395 2400 2405 2410 2415 2420 2425 2430 2435 2440 2445 2450 2455 2460 2465 2470 2475 2480 2485 2490 2495 2500 2505 2510 2515 2520 2525 2530 2535 2540 2545 2550 2555 2560 2565 2570 2575 2580 2585 2590 2595 2600 2605 2610 2615 2620 2625 2630 2635 2640 2645 2650 2655 2660 2665 2670 2675 2680 2685 2690 2695 2700 2705 2710 2715 2720 2725 2730 2735 2740 2745 2750 2755 2760 2765 2770 2775 2780 2785 2790 2795 2800 2805 2810 2815 2820 2825 2830 2835 2840 2845 2850 2855 2860 2865 2870 2875 2880 2885 2890 2895 2900 2905 2910 2915 2920 2925 2930 2935 2940 2945 2950 2955 2960 2965 2970 2975 2980 2985 2990 2995 3000 3005 3010 3015 3020 3025 3030 3035 3040 3045 3050 3055 3060 3065 3070 3075 3080 3085 3090 3095 3100 3105 3110 3115 3120 3125 3130 3135 3140 3145 3150 3155 3160 3165 3170 3175 3180 3185 3190 3195 3200 3205 3210 3215 3220 3225 3230 3235 3240 3245 3250 3255 3260 3265 3270 3275 3280 3285 3290 3295 3300 3305 3310 3315 3320 3325 3330 3335 3340 3345 3350 3355 3360 3365 3370 3375 3380 3385 3390 3395 3400 3405 3410 3415 3420 3425 3430 3435 3440 3445 3450 3455 3460 3465 3470 3475 3480 3485 3490 3495 3500 3505 3510 3515 3520 3525 3530 3535 3540 3545 3550 3555 3560 3565 3570 3575 3580 3585 3590 3595 3600 3605 3610 3615 3620 3625 3630 3635 3640 3645 3650 3655 3660 3665 3670 3675 3680 3685 3690 3695 3700 3705 3710 3715 3720 3725 3730 3735 3740 3745 3750 3755 3760 3765 3770 3775 3780 3785 3790 3795 3800 3805 3810 3815 3820 3825 3830 3835 3840 3845 3850 3855 3860 3865 3870 3875 3880 3885 3890 3895 3900 3905 3910 3915 3920 3925 3930 3935 3940 3945 3950 3955 3960 3965 3970 3975 3980 3985 3990 3995 4000 4005 4010 4015 4020 4025 4030 4035 4040 4045 4050 4055 4060 4065 4070 4075 4080 4085 4090 4095 4100 4105 4110 4115 4120 4125 4130 4135 4140 4145 4150 4155 4160 4165 4170 4175 4180 4185 4190 4195 4200 4205 4210 4215 4220 4225 4230 4235 4240 4245 4250 4255 4260 4265 4270 4275 4280 4285 4290 4295 4300 4305 4310 4315 4320 4325 4330 4335 4340 4345 4350 4355 4360 4365 4370 4375 4380 4385 4390 4395 4400 4405 4410 4415 4420 4425 4430 4435 4440 4445 4450 4455 4460 4465 4470 4475 4480 4485 4490 4495 4500 4505 4510 4515 4520 4525 4530 4535 4540 4545 4550 4555 4560 4565 4570 4575 4580 4585 4590 4595 4600 4605 4610 4615 4620 4625 4630 4635 4640 4645 4650 4655 4660 4665 4670 4675 4680 4685 4690 4695 4700 4705 4710 4715 4720 4725 4730 4735 4740 4745 4750 4755 4760 4765 4770 4775 4780 4785 4790 4795 4800 4805 4810 4815 4820 4825 4830 4835 4840 4845 4850 4855 4860 4865 4870 4875 4880 4885 4890 4895 4900 4905 4910 4915 4920 4925 4930 4935 4940 4945 4950 4955 4960 4965 4970 4975 4980 4985 4990 4995 5000 5005 5010 5015 5020 5025 5030 5035 5040 5045 5050 5055 5060 5065 5070 5075 5080 5085 5090 5095 5100 5105 5110 5115 5120 5125 5130 5135 5140 5145 5150 5155 5160 5165 5170 5175 5180 5185 5190 5195 5200 5205 5210 5215 5220 5225 5230 5235 5240 5245 5250 5255 5260 5265 5270 5275 5280 5285 5290 5295 5300 5305 5310 5315 5320 5325 5330 5335 5340 5345 5350 5355 5360 5365 5370 5375 5380 5385 5390 5395 5400 5405 5410 5415 5420 5425 5430 5435 5440 5445 5450 5455 5460 5465 5470 5475 5480 5485 5490 5495 5500 5505 5510 5515 5520 5525 5530 5535 5540 5545 5550 5555 5560 5565 5570 5575 5580 5585 5590 5595 5600 5605 5610 5615 5620 5625 5630 5635 5640 5645 5650 5655 5660 5665 5670 5675 5680 5685 5690 5695 5700 5705 5710 5715 5720 5725 5730 5735 5740 5745 5750 5755 5760 5765 5770 5775 5780 5785 5790 5795 5800 5805 5810 5815 5820 5825 5830 5835 5840 5845 5850 5855 5860 5865 5870 5875 5880 5885 5890 5895 5900 5905 5910 5915 5920 5925 5930 5935 5940 5945 5950 5955 5960 5965 5970 5975 5980 5985 5990 5995 6000 6005 6010 6015 6020 6025 6030 6035 6040 6045 6050 6055 6060 6065 6070 6075 6080 6085 6090 6095 6100 6105 6110 6115 6120 6125 6130 6135 6140 6145 6150 6155 6160 6165 6170 6175 6180 6185 6190 6195 6200 6205 6210 6215 6220 6225 6230 6235 6240 6245 6250 6255 6260 6265 6270 6275 6280 6285 6290 6295 6300 6305 6310 6315 6320 6325 6330 6335 6340 6345 6350 6355 6360 6365 6370 6375 6380 6385 6390 6395 6400 6405 6410 6415 6420 6425 6430 6435 6440 6445 6450 6455 6460 6465 6470 6475 6480 6485 6490 6495 6500 6505 6510 6515 6520 6525 6530 6535 6540 6545 6550 6555 6560 6565 6570 6575 6580 6585 6590 6595 6600 6605 6610 6615 6620 6625 6630 6635 6640 6645 6650 6655 6660 6665 6670 6675 6680 6685 6690 6695 6700 6705 6710 6715 6720 6725 6730 6735 6740 6745 6750 6755 6760 6765 6770 6775 6780 6785 6790 6795 6800 6805 6810 6815 6820 6825 6830 6835 6840 6845 6850 6855 6860 6865 6870 6875 6880 6885 6890 6895 6900 6905 6910 6915 6920 6925 6930 6935 6940 6945 6950 6955 6960 6965 6970 6975 6980 6985 6990 6995 7000 7005 7010 7015 7020 7025 7030 7035 7040 7045 7050 7055 7060 7065 7070 7075 7080 7085 7090 7095 7100 7105 7110 7115 7120 7125 7130 7135 7140 7145 7150 7155 7160 7165 7170 7175 7180 7185 7190 7195 7200 7205 7210 7215 7220 7225 7230 7235 7240 7245 7250 7255 72



(式中、 A^D は $CH=CH$ (シスもしくはトランス)、 $C\equiv C$ または CH_2C
 H_2 であり；

R^D はH、 $C_1\sim C_{12}$ のn-アルキル、分岐鎖アルキルもしくはシクロアルキ

5 ルまたは生理学的に許容しうる金属もしくはアミン塩カチオンであり；

R^{1D} はH、 CH_3 もしくは C_2H_5 であり； R^{2D} は CH_3 、 CF_3 、フェニルま
 たはモノーもしくはジ-置換されたフェニルであって、そのフェニル置換基
 がF、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 NO_2 および CF_3 からなる群から選ばれ；

nD は、 R^{2D} が CH_3 もしくは CF_3 であるときは3～8の整数、または R^{2D}

10 がフェニルもしくは置換されたフェニルであるときは0～2の整数である。) で示される化合物であって、該化合物は、

(i) 立体異性体のラセミ混合物、

(ii) 立体異性体の光学活性混合物、もしくは

(iii) 単一の光学的に純粹な立体異性体

15 からなる群から選ばれるものである。) で示される8-アザ-16, 16-ジフルオル-1, 5-ジ置換-2-ピロリドン誘導体が人間または動物の胃
 および十二指腸潰瘍を含む消化性潰瘍の予防もしくは治療；非ステロイド系
 抗炎剤により誘起された胃腸の潰瘍性変化の封鎖もしくは回復；大腸炎のよ
 うな炎症性腸疾患の予防および治療；ならびに気管支喘息の症状のコントロ
 20 ールに有用であることが開示されている。

しかしながら、これらの文献にはプロスタグランジンのサブタイプに関する記載は何らなされておらず、これらの化合物がサブタイプの一つであるEP₄受容体に結合して活性を発揮するということは当業者が容易に想到でき

るものではない。

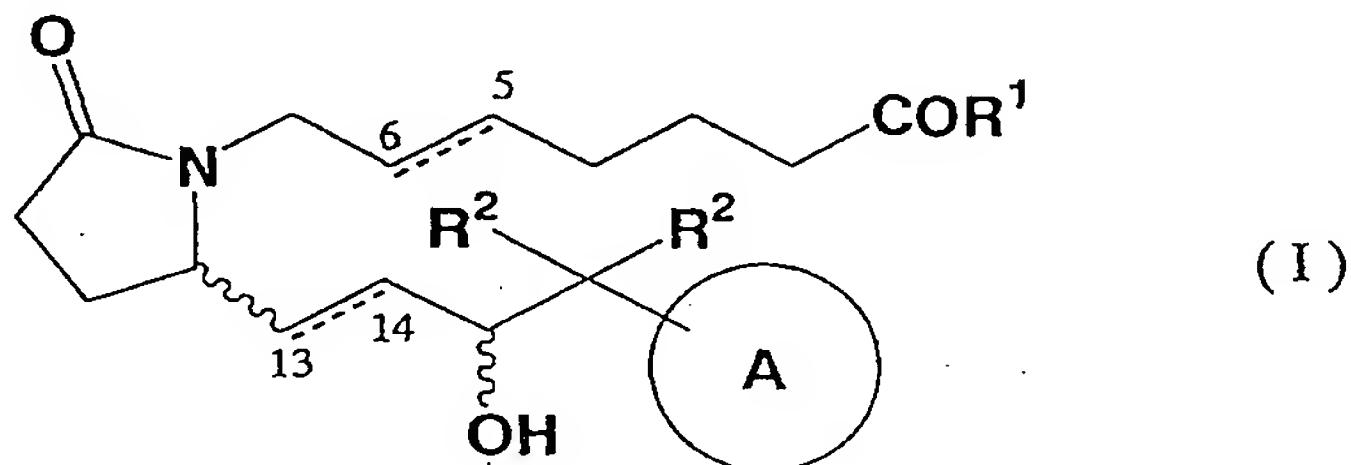
また、これらの文献には、8-アザプロスタグラジン誘導体がE P₄受容体に関わる疾患、すなわち免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症（A L S）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リューマチ、全身性エリトマトーデスの自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応）、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肝障害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スタイル（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショックの疾患、睡眠異常、血小板凝集等の予防および／または治療に有用であることも記載されている。

本発明者らは、E P₄受容体に選択的に結合し、アゴニスト作用を有する化合物を見出すべく鋭意研究した結果、一般式（I）で示される8-アザプロスタグラジン誘導体がこの目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は、

1. 一般式（I）



20

（式中、R¹は水酸基、C 1～4アルコキシ基、NHSO₂—C 1～4アルキル基またはNHCO—フェニル基を表わし、A環はベンゼン環またはチオフ

エン環を表わし、ふたつのR²は同時に水素原子またはフッ素原子を表わし、
— は単結合または二重結合を表わす。

ただし、R²がフッ素原子を表わすとき、A環はベンゼン環のみを表わすもの
とする。)

5 で示される8-アザプロスタグラニン誘導体化合物、その非毒性塩または
それらのシクロデキストリン包接化合物からなるEP₄受容体作動薬、

2. 化合物が、

(1) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4, 4-ジフ
ルオロ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン
10 酸・t-ブチルエステル、

(2) ± (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4, 4-ジフ
ルオロ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン
酸・t-ブチルエステル、

(3) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル
15 - 4, 4-ジフルオロ-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン
酸、

(4) ± (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル
- 4, 4-ジフルオロ-1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン
酸、

20 (5) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル
- 1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

(6) ± (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル
- 1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

(7) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル
25 - 1-ブテニル) - 5-オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル、

(8) ± (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3-ヒドロキシ-4-フェニル

– 1 – ブテニル) – 5 – オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル、

(9) \pm (R, S) – N – (メチルスルホニル) [7 – (2 – ((1E) – 3 – ヒドロキシ – 4 – フェニル – 1 – ブテニル) – 5 – オキソピロリジノ) ヘプタンアミド]、

5 (10) \pm (R, R) – N – (メチルスルホニル) [7 – (2 – ((1E) – 3 – ヒドロキシ – 4 – フェニル – 1 – ブテニル) – 5 – オキソピロリジノ) ヘプタンアミド]、

(11) \pm (R, R) – フェニル [2 – ((1E) – 3 – ヒドロキシ – 4 – フェニル – 1 – ブテニル) – 5 – オキソピロリジノ] ヘプタンイミド]、

10 (12) \pm (R, S) – フェニル [2 – ((1E) – 3 – ヒドロキシ – 4 – フェニル – 1 – ブテニル) – 5 – オキソピロリジノ] ヘプタンイミド]、

(13) \pm (S, R) – 7 – (2 – (3 – ヒドロキシ – 4 – フェニルブチル) – 5 – オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

(14) \pm (S, S) – 7 – (2 – (3 – ヒドロキシ – 4 – フェニルブチル) – 5 – オキソピロリジノ) ヘプタン酸、

(15) 7 – (2 – (3 – ヒドロキシ – 4 – (チオフェン – 2 – イル) ブチル) – 5 – オキソピロリジノ) ヘプタン酸・エチルエステル、または

(16) 7 – (2 – ((1E) – 3 – ヒドロキシ – 4 – (2 – チエニル) – 1 – ブテニル) – 5 – オキソピロリジノ) – (5Z) – ヘプテン酸・エチルエス

20 テル

である前記 1 に記載の EP_4 受容体作動薬、

3. 前記 1 記載の EP_4 受容体作動薬を有効成分として含有する、疾患の治療および/または予防剤、または骨形成促進剤。

4. 疾患が、免疫疾患、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肺線維

25 症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候

群、マクロファージ活性化症候群、スタイル病（Still）病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害または血栓症である前記3記載の治療および／または予防剤。

- 5 5. 免疫疾患が、筋萎縮性側索硬化症（A L S）、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リューマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応である前記4記載の治療および／または予防剤。
6. 骨量低下疾患が、1) 原発性骨粗鬆症（加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、2) 二次性骨粗鬆症（グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リューマチ性骨粗鬆症等）、3) 癌骨転移、高カルシウム血症、ペジエット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、15 骨壊死である前記4記載の治療および／または予防剤。
7. 骨折後の骨形成または骨の手術後の骨形成（骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進剤である前記3記載の骨形成促進剤。
8. 前記1記載の一般式（I）で示される化合物、その非毒性塩またはそれ20 らのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、TNF- α 産生を阻害する方法。
9. 前記1記載の一般式（I）で示される化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、TNF- α 産生阻害剤。

一般式 (I) 中、R¹が表わすC1～4アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロピルオキシ、ブチルオキシおよびそれらの異性体を表わす。

一般式 (I) 中、R¹が表わすNHSO₂—C1～4アルキル基とは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、
5 ブチルスルホニルアミノおよびそれらの異性体を表わす。

一般式 (I) 中、A環が表わすベンゼン環およびチオフェン環は、どの位置で結合してもよい。

本発明においては、特に指示しない限り異性体はこれをすべて包含する。例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン基には直鎖のもの
10 および分岐鎖のものが含まれる。さらに二重結合、環、縮合環における異性体 (E、Z、シス、トランス体)、不斉炭素の存在等による異性体 (R、S
体、 α 、 β 体、エナンチオマー、ジアステレオマー)、旋光性を有する光学
異性体 (D、L、d、L体)、クロマトグラフィー分離による極性体 (高極性体、低極性体)、平衡化合物、これらの任意の割合の化合物は、すべて本
15 発明に含まれる。

本発明において、記号

は当業者にとって明らかなように、特に断わらない限り紙面の手前 (β 位)
に結合していることを表わし、記号

20

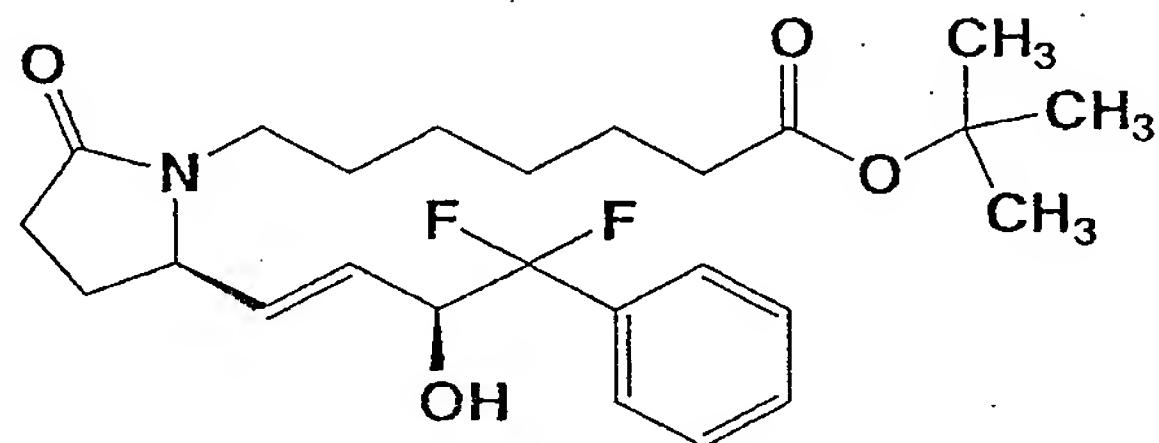
は、特に断わらない限り紙面の向こう側 (α 位) に結合していることを表わし、記号

は β 位または α 位 (β 位または α 位のどちらかの单一物であるが構造未決定) に結合していることを表わし、記号

は、 β 位および α 位に結合している化合物の混合物であることを表わす。

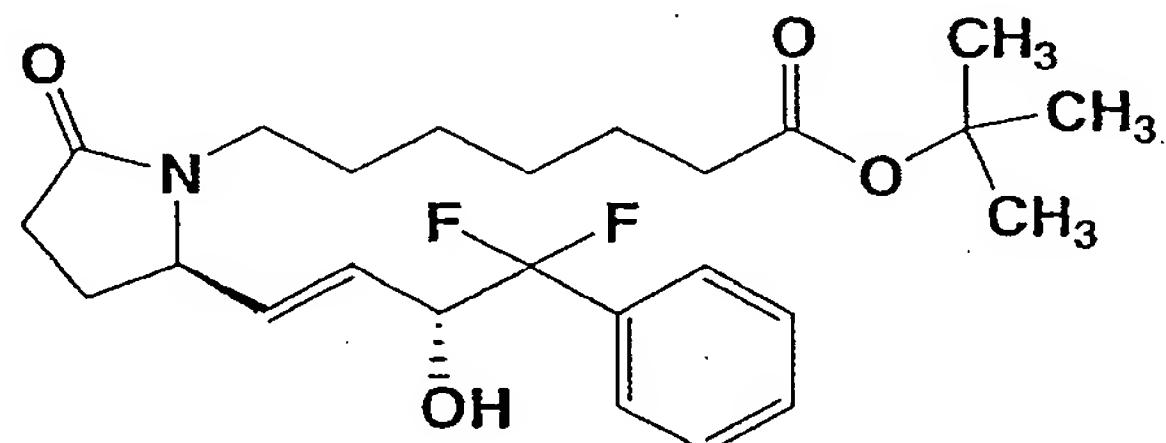
5 一般的にアゴニストとも呼ばれる作動薬は、本発明においては、受容体に結合して信号伝達を行なうものを意味する。

本発明において用いられる8-アザプロスタグラジン誘導体は、以下のA) ~ P) に示すように公知化合物である。例えば、特開昭57-54166号には、
 A) \pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジ
 10 フルオロ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタ
 ン酸・t-ブチルエステル



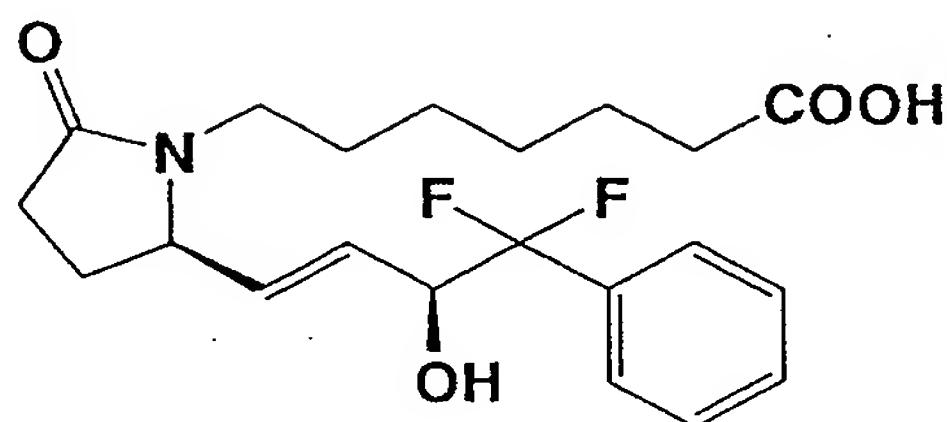
(CAS No. 82303-07-9)、

B) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジ
 15 フルオロ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタ
 ン酸・t-ブチルエステル



(CAS No.不明)、

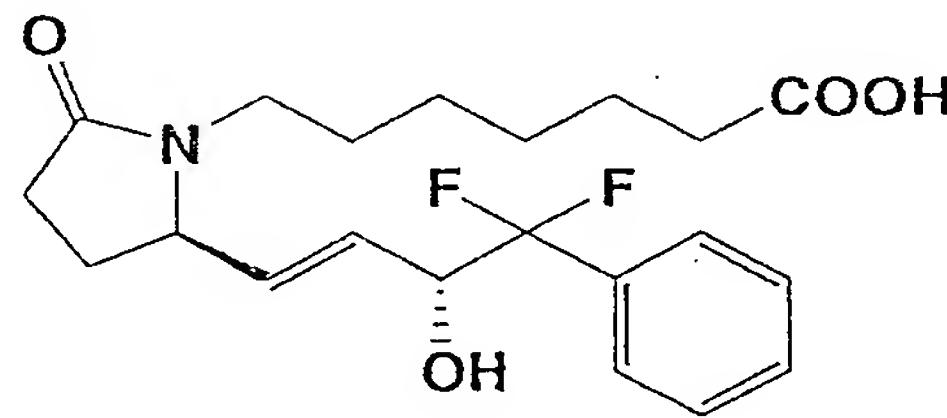
C) \pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 4, 4 - ジフルオロ - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



5

(CAS No. 82303-08-0)、

D) \pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 4 - ジフルオロ - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸

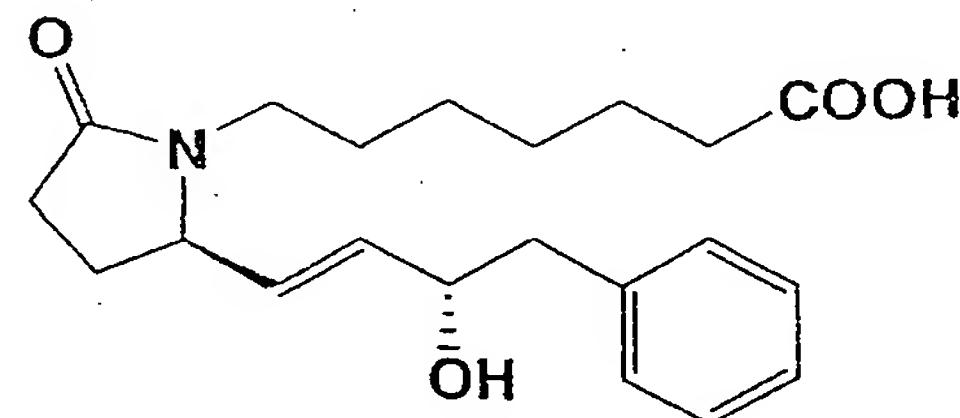


10

(CAS No.不明) が開示されており、

特開昭 53-21159 号には、

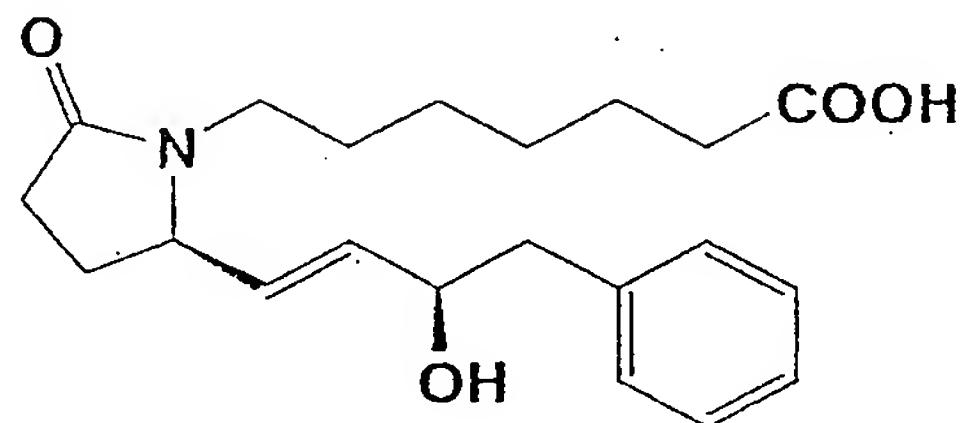
E) \pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



15

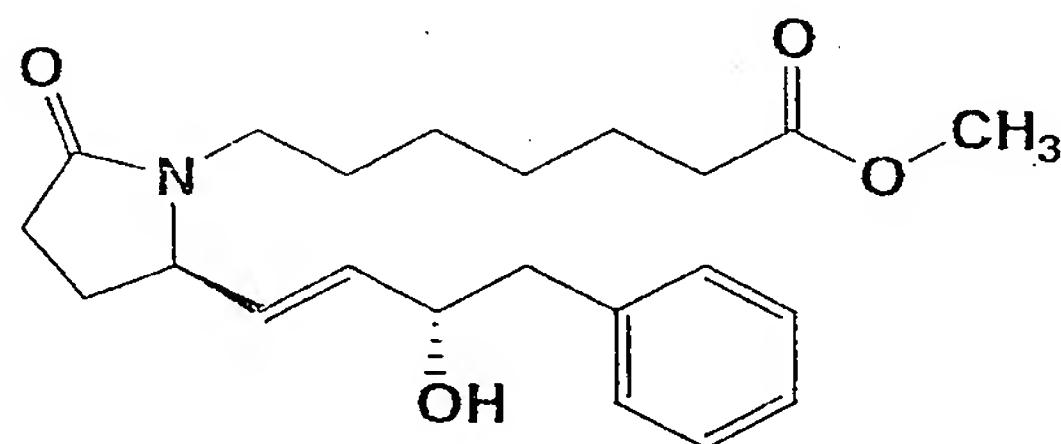
(CAS No. 66598-57-0) 、

F) 土 (R, R) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



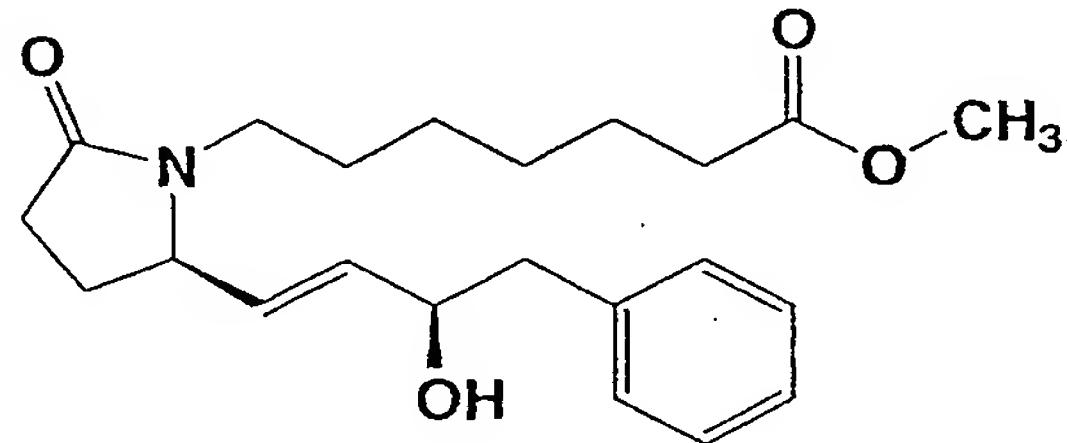
5 (CAS No. 66598-69-4) 、

G) 土 (R, S) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル



(CAS No. 66598-56-9) 、

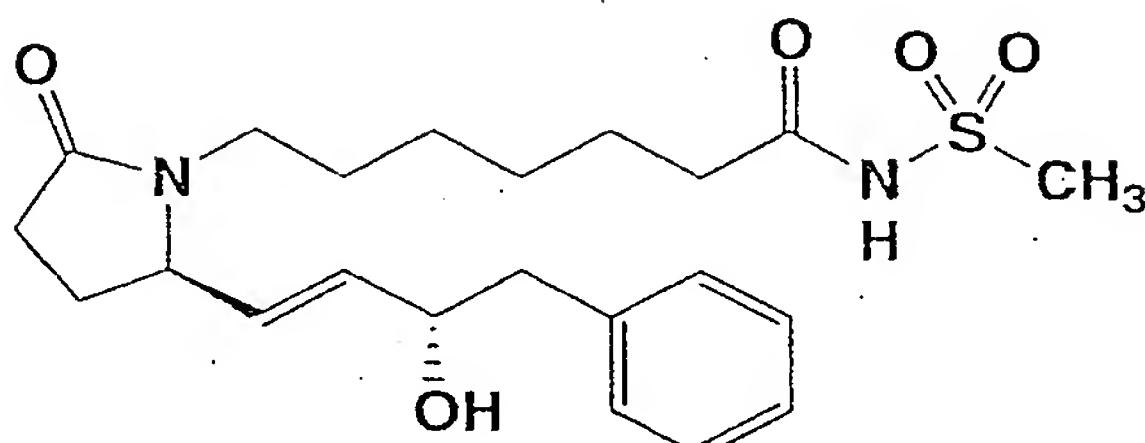
10 H) 土 (R, R) - 7 - (2 - ((1 E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・メチルエステル



(CAS No. 66598-68-3) 、

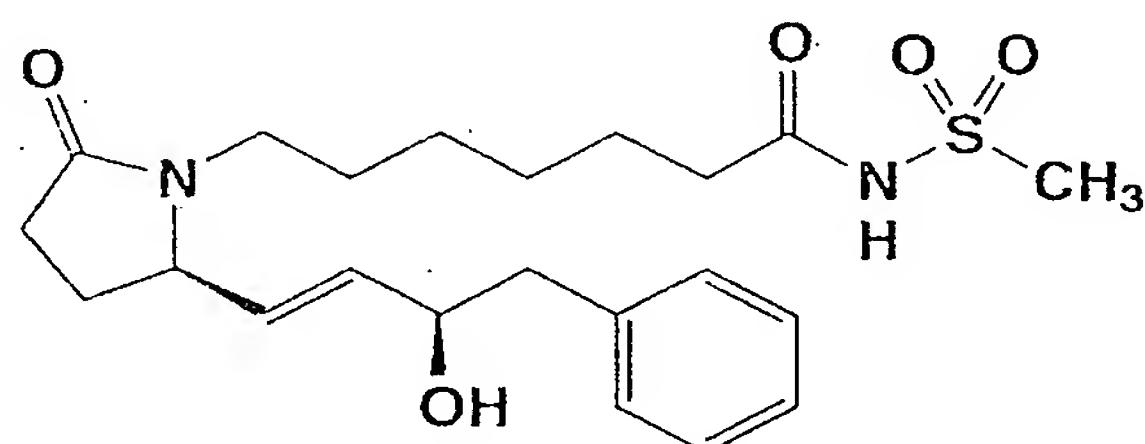
I) 土 (R, S) - N - (メチルスルホニル) [7 - (2 - ((1 E) -

3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノ)
ヘプタンアミド]



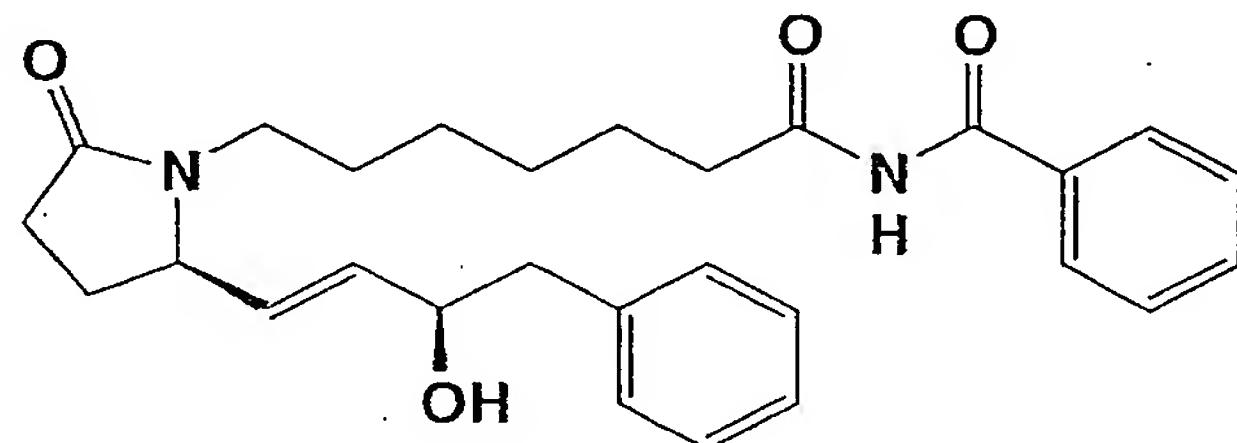
(CAS No. 66598-67-2) ,

5 J) ± (R, R) -N- (メチルスルホニル) [7 - (2 - ((1 E) -
3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノ)
ヘプタンアミド]



(CAS No. 66598-74-1) ,

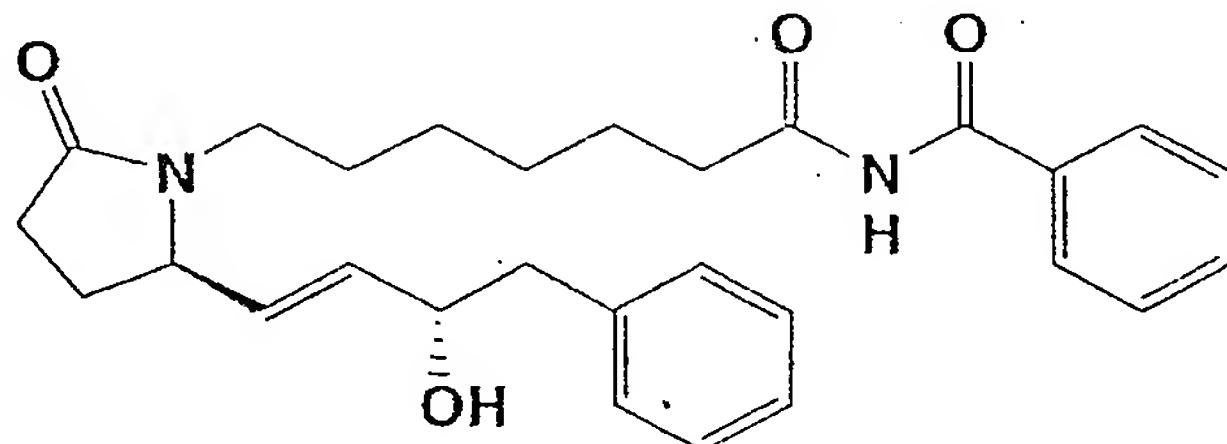
10 K) ± (R, R) -フェニル [2 - ((1 E) - 3-ヒドロキシ-4-フ
エニル-1-ブテニル)-5-オキソピロリジノヘプタンイミド]



(CAS No. 66598-73-0) (CAS Registry ではフェニルアミドとなっているが、
原明細書の記載より、正しくは上記のようなフェニルイミド構造であると考

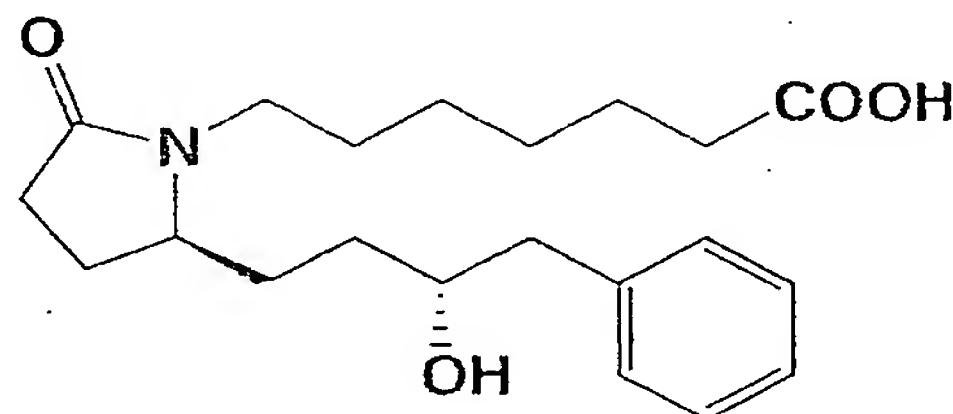
えられる。)、

L) 土 (R, S) - フェニル [2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フエニル - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノヘプタンイミド]



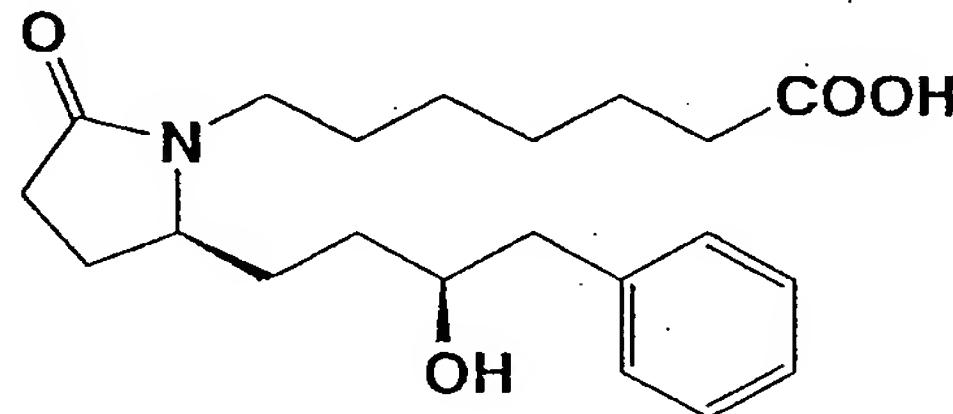
5 (CAS No. 66598-66-1) (K) と同様)、

M) 土 (S, R) - 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - フエニルブチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



(CAS No. 66598-64-9)、

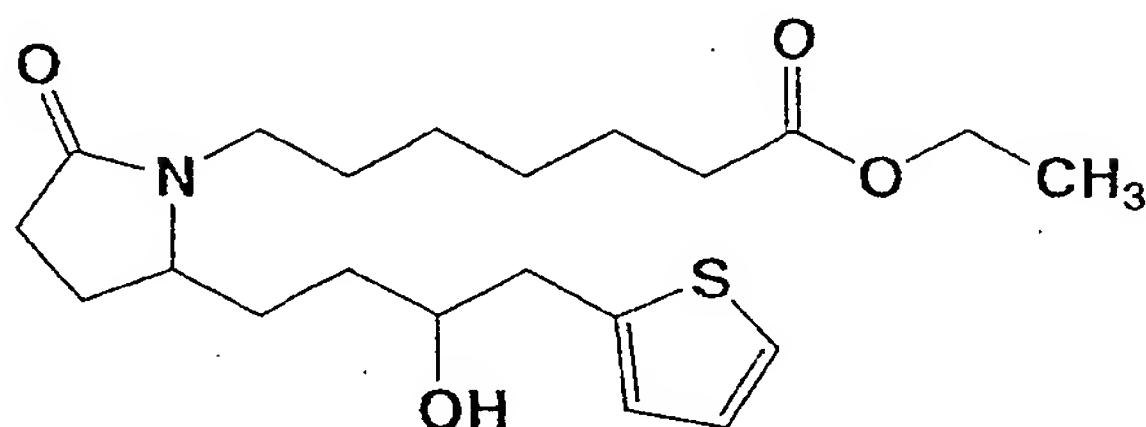
10 N) 土 (S, S) - 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - フエニルブチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸



(CAS No. 66598-72-9) で示される化合物が開示されており、

特開昭 52-133975 号明細書には、

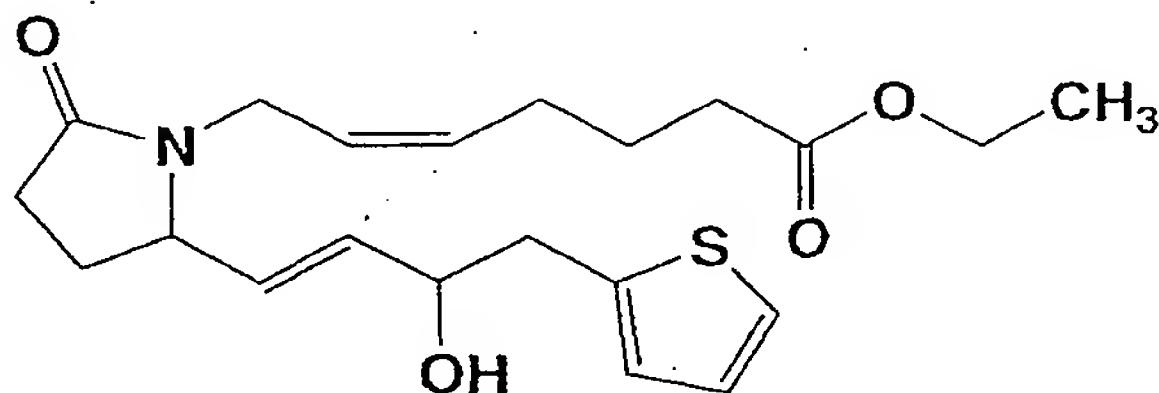
O) 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) ブチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・エチルエステル



(CAS No. 65470-34-0) で示される化合物が開示されており、

5 特開昭 52-5764 号明細書には、

P) 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - チエニル) - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) - (5Z) - ヘプテン酸・エチルエステル



10 (CAS No. 62401-45-0) で示される化合物が開示されている。

これらの化合物は、EP₄受容体に選択的かつ良好に結合することができ、EP₄受容体アゴニスト活性を有する。

前記した化合物は、前記の文献に記載される方法または公知の方法によつて製造することができる。前記した化合物以外のものは、上に示される化合物を公知の反応に付すか、公知化合物を公知の反応に付すことによつて製造することができる。

本発明に使用する化合物のうち、R¹として好ましくは水酸基またはC1～4アルコキシであり、R²として好ましくは水素原子であり、A環として好ましくはベンゼン環であり、5～6位の結合としては単結合、二重結合のいず

れも好ましく、13-14位の結合としては単結合、二重結合のいずれも好ましい。

具体的な化合物としては、前記したA)～P)で示される化合物が好ましい。

5 [塩]

一般式(I)で示される本発明に用いられる化合物は、公知の方法で非毒性塩に変換される。

非毒性塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アミン塩、酸付加塩等が挙げられる。

10 塩は毒性のない、水溶性のものが好ましい。適当な塩としては、アルカリ金属(カリウム、ナトリウム等)の塩、アルカリ土類金属(カルシウム、マグネシウム等)の塩、アンモニウム(テトラメチルアンモニウム等)の塩、薬学的に許容される有機アミン(トリエチルアミン、メチルアミン、ジメチルアミン、シクロペンチルアミン、ベンジルアミン、フェネチルアミン、ビペリジン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、リジン、アルギニン、N-メチル-D-グルカミン等)の塩が挙げられる。

酸付加塩は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩のような無機酸塩、または酢酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、グルクロン酸塩、グルコン酸塩のような有機酸塩が挙げられる。

また、一般式(I)で示される本発明化合物またはその塩は、公知の方法により溶媒和物に変換することもできる。

溶媒和物は非毒性かつ水溶性であることが好ましい。適当な溶媒和物とし

て、例えば水、アルコール系の溶媒（例えば、エタノール等）のような溶媒和物が挙げられる。

[シクロデキストリン包接化合物]

一般式（I）で示される化合物は、 α -、 β -あるいは γ -シクロデキストリン、あるいはこれらの混合物を用いて、特公昭 50-3362 号、同 52-31404 号または 同 61-52146 号明細書記載の方法を用いることによりシクロデキストリン包接化合物に変換することができる。シクロデキストリン包接化合物に変換することにより、安定性が増大し、また水溶性が大きくなるため、薬剤として使用する際、好都合である。

10 [本発明に用いられる化合物の薬理活性]

一般式（I）で示される本発明に用いられる化合物は PCT/JP99/04934 号に示される通り、 PGE_2 受容体のサブタイプである EP_4 受容体に強く結合し、作用する。

15 本発明に用いる化合物が EP_4 受容体に強力かつ選択的に結合し、 EP_4 受容体アゴニスト活性を有することが以下の実験により確認された。

EP受容体結合活性

プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いた受容体結合実験

スギモト (Sugimoto) らの方法 (J. Biol. Chem. 267, 6463-6466 (1992)) に準じて、プロスタノイドレセプターサブタイプ（マウス EP_1 、 EP_2 、 $\text{EP}_{3\alpha}$ および EP_4 ）をそれぞれ発現した CHO 細胞を調製し、膜標品とした。

調製した膜画分 (0.5mg/ml)、 $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ を含む反応液 (200 μ l) を室温で 1 時間インキュベートした。反応を氷冷バッファー (3ml) で停止し、減圧下吸引ろ過して結合した $^3\text{H}-\text{PGE}_2$ をガラスフィルター (GF/B) にトラップし、結合放射活性を液体シンチレーターで測定した。

25 K_d 値と B_{max} 値は、Scatchard plots から求めた [Ann. N. Y. Acad. Sci. 51, 660 (1949)]。非特異的結合は過剰量 (2.5 μ M) の非標識 PGE_2 の存在下で

の結合として求めた。本発明に用いられる化合物による³H-PGE₂結合阻害作用の測定は、³H-PGE₂ (2.5 nM) および本発明に用いられる化合物を各種濃度で添加して行なった。なお、反応にはすべて次のバッファーを用いた。

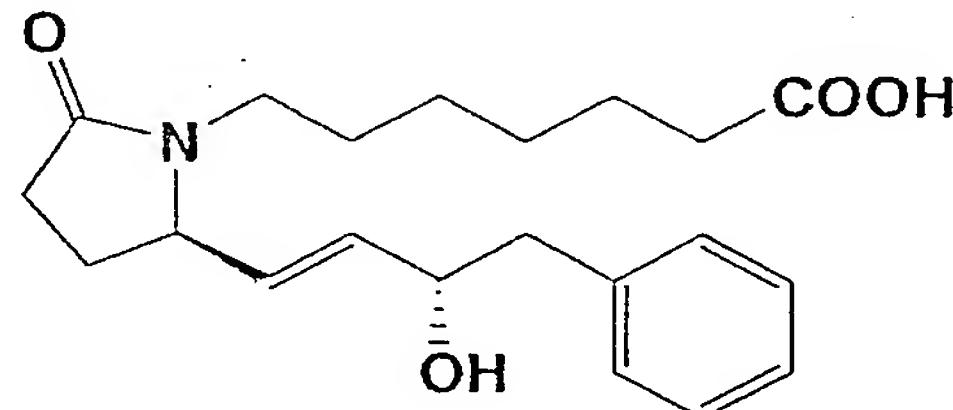
5 バッファー： 10 mM リン酸カリウム (pH 6.0), 1 mM EDTA, 10 mM MgCl₂, 0.1M NaCl。

各化合物の解離定数K_i (μM) は次式により求めた。

$$K_i = IC_{50} / (1 + ([C] / K_d))$$

結果を、以下に示す。

10 式



(CAS No. 66598-57-0) で示される化合物（前記した化合物E）のK_i 値は、EP₁ : > 10、EP₂ : > 10、EP₃ : > 10、EP₄ : 0.0090 (uM) であり、この化合物がEP₄受容体に選択的に結合することが明らかである。

15 EP₄受容体アゴニスト活性

プロスタノイドレセプターサブタイプ発現細胞を用いたEP₄受容体アゴニスト活性測定実験

ニシガキ (Nishigaki) らの方法 (FEBS lett., 364, 339-341 (1995)) に準じて、マウスEP₄レセプターサブタイプをそれぞれ発現したCHO細胞を調製し、24 ウエルマイクロプレートに 10⁵ cells/well で播種し、2 日間培養し実験に供した。各 well をMEM (minimum essential medium) 500 μl で洗浄した後、アセイミディアム (assay medium) (MEM containing 1mmol/L IBMX, 1%

BSA) 450 μ lを加え、37°Cで10分間インキュベーションした。その後、PGE₂単独、またはこれと試験化合物を共に含む溶液50 μ lを添加し、反応を開始し、37°Cで10分間反応した後、氷冷トリクロロ酢酸(10% w/v) 500 μ lを添加して反応を停止させた。この反応液を1回凍結(-85°C)、融解を行なった後、スクレイパーで細胞をはがし 13,000 rpmで3分間遠心分離して得られる上清を用いて、cAMPアセイキット(assay kit)にてcAMP濃度を測定した。すなわち、この上清125 μ lに [¹²⁵I] cAMPアセイキット(assay kit)(Amersham社製)のバッファー(buffer)を加え500 μ lとし、これを0.5mol/Lトリ-n-オクチルアミン(tri-n-octylamine)のクロロホルム溶液1mlと混和し、クロロホルム層中のトリクロロ酢酸を除去したのち、水層をサンプルとして [¹²⁵I] cAMPアセイキット(assay kit)に記載されている方法に順じ、サンプル中のcAMP量を定量した。

なお、試験化合物のアゴニスト作用(EC₅₀値)は、PGE₂単独での最大効果を100%としたときの50%のcAMP産生作用を算出し、EC₅₀値とした。結果は表1に示す通りであり、本発明に用いられる化合物が、EP₄受容体アゴニスト活性を有することが明らかである。

表 1

| 化合物番号 | EP ₄ アゴニスト活性 EC ₅₀ (μ M) |
|-------|--|
| E | 0.5 |

TNF- α 産生抑制活性

下記の実験によりLPS誘発によるTNF- α 産生を抑制する作用を確認した。

SD系雄性ラットを用いて、LPS(10 μ g/2ml/kg)を尾静脈内投与し、投与90分後に腹部大静脈から、ヘパリン加採血し、血漿を調製

した。ELISAキット (Rat TNF- α Immunoassay kit、Biosource社) を用いて、血漿中のTNF- α 量を測定した。本発明に用いられる化合物は、LPS投与30分前に経口投与した。対照群 (LPS処置、化合物無投与) における血漿中のTNF- α 濃度を100%とした時、TNF- α の產生を50%抑制する投与量を有効投与量 (ID₅₀) とした。以下に結果を示す。

表 2

| 化合物番号 | TNF- α 產生阻害活性 ID ₅₀ (μ g/kg) |
|-------|--|
| E | 59 |

慢性関節リュウマチ抑制作用

Osterman らの方法 (Inflamm. Res. 44, 258-263) に準じて行なう。雌性D A/S1c系ラットを用いて、惹起剤 (牛由来タイプIIコラーゲンの0.3%溶液に等量の生理食塩水と2倍量のアジュバンド不完全フロイントを加えてエマルジョンにしたもの) を背部皮内に0.1mlずつ、4ヶ所に投与し、その1週間後に同惹起剤を再度、尾根部に皮内投与することで関節炎を惹起する。関節炎は症状をスコア化し、さらに、足の容積も測定することで評価する。評価は関節炎惹起の開始から12日目以降27日目まで実施する。本発明化合物は等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解し、蒸留水にて希釈したものをおもに関節炎惹起開始から実験終了日まで1日3回経口投与する。

骨形成促進作用 (i)

11週齢のSD系雌性ラットを一群5匹で用いる。ペントバルビタール麻酔下、ラットの側腹部を切開し、卵巣を摘出し縫合する。シャム群には、切開・縫合のみを行ない、卵巣摘出は行なわない。

摘出手術後、6日目より、本発明化合物 (等モルの0.02mol/L水酸化ナトリウム溶液に溶解し、蒸留水にて希釈することにより調製) を1日3回、

2ヶ月間経口投与する。コントロール群およびシャム群には、生理食塩水を投与する。試験終了後、各動物群を屠殺し、剖検する。左大腿骨の海面骨領域の骨密度を末梢骨骨密度測定装置（X C T—960 A、ノーランド／ストラテック社）を用いて測定する。

5 骨形成促進作用 (ii)

6ヶ月齢前後のビーグル／C S K系イヌを用いることで骨形成促進作用を検討することができる。

本発明化合物を生理食塩水に溶解し、4週間にわたり経口投与を行ない、対照群には、等量の生理食塩水を投与する。投薬終了後、各群動物を屠殺し、10 剖検し、骨面積と骨密度を測定する。

(1) 骨面積の測定

摘出した大腿骨を10%緩衝ホルマリン液にて固定後、滑車溝より25mm中央よりで骨軸に垂直に巾10mmで輪切りし、骨端部に近い面を一定距離でカメラで撮影し、コンピュータに取り込み、骨面積を画像解析により測定する。

(2) 骨密度の測定

(1)で用いた1cm巾のサンプルを側面から、X線撮影（マイクロフォーカスX線拡大撮影システムμFX-1000（フジフィルム））の後、コンピュータに取り込み、一定巾のエリアにおける単位面積あたりの放射線量を測定し、骨密度を求める。

骨折治癒促進作用

Markel らの方法（J. Bone and Joint Surgery 73A, 914-923, 1991）に準じて行なう。6ヶ月齢前後のビーグル／C S K系イヌを用い、麻酔下にて大腿部の脛骨を骨折させ、3ヶ月間定期的にX線撮影をおこない、治癒の進行を評価することで骨折治癒促進作用を容易に判定できる。本発明化合物は毎日経口にて投与し、対照群には蒸留水を投与する。治癒促進作用が認められた時点で

脛骨を摘出し、骨密度や骨強度を測定することでさらに定量的に評価できる。

胃潰瘍抑制作用

SD系ラットを用いて、インドメタシンを20mg/kgで経口投与することで胃潰瘍を惹起する。6時間後に胃を摘出し、粘膜潰瘍の面積を測定する。本発明化合物はインドメタシン投与の30分前に経口投与する。

[毒性]

一般式(I)で示される本発明に用いられる化合物の毒性は十分に低いものであり、医薬品として使用するために十分安全であることが確認された。

10 産業上の利用可能性

[医薬品への適用]

一般式(I)で示される本発明に用いられる化合物はPGE₂受容体のサブタイプEP₄受容体に対する結合が強く、アゴニスト活性を有するため、免疫疾患（筋萎縮性側索硬化症(ALS)、多発性硬化症、シェーグレン症候群、慢性関節リューマチ、全身性エリトマトーデス等の自己免疫疾患、臓器移植後の拒絶反応など）喘息、骨量低下疾患（1）原発性骨粗鬆症（加齢に伴う原発性骨粗鬆症、閉経に伴う原発性骨粗鬆症、卵巣摘出術に伴う原発性骨粗鬆症等）、2）二次性骨粗鬆症（グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症、甲状腺機能亢進性骨粗鬆症、固定誘発性骨粗鬆症、ヘパリン誘発性骨粗鬆症、免疫抑制誘発性骨粗鬆症、腎不全による骨粗鬆症、炎症性骨粗鬆症、クッシング症候群に伴う骨粗鬆症、リューマチ性骨粗鬆症等）、3）癌骨転移、高カルシウム血症、ページェット病、骨欠損（歯槽骨欠損、下顎骨欠損、小児期突発性骨欠損等）、骨壊死等の骨疾患）、神経細胞死、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スタイル(Still)病、川崎病、熱傷、全身性肉

芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害または血栓症等の疾患の治療および／または予防剤、および骨形成促進剤（骨折後の骨形成または骨の手術後の骨形成（骨移植後の骨形成、人工関節術後の骨形成、脊椎固定術後の骨形成、その他骨再建術後の骨形成等）の促進・治癒促進剤、また骨移植代替療法）として、有用であると考えられる。

一般式（I）で示される本発明に用いられる化合物のうち、EP₄受容体以外のサブタイプに対する結合が弱いものは、他の作用を発現しないため、副作用の少ない薬剤となる可能性がある。

一般式（I）で示される本発明に用いられる化合物、またはそのシクロデキストリン包接化合物を上記の目的で用いるには、通常、全身的または局所的に、経口または非経口の形で投与される。

投与量は、年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常、成人一人当たり、一回につき、1 μgから100mgの範囲で一日一回から数回経口投与されるか、または成人一人当たり、一回につき、0.1 μgから10mgの範囲で一日一回から数回非経口投与（好ましくは、皮下内投与）されるか、または一日1時間から24時間の範囲で静脈内に持続投与される。

もちろん前記したように、投与量は種々の条件により変動するので、上記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また範囲を越えて投与の必要な場合もある。

本発明に用いられる化合物を投与する際には、経口投与のための固体組成物、液体組成物およびその他の組成物、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等として用いられる。

経口投与のための固体組成物には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等が含まれる。

カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

このような固体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えばラクトース、マンニトール、マンニット、グルコース、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、5 デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムと混和される。

組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加物、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤、纖維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、グルタミン酸またはアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有してもよい。錠剤または丸剤は必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜していてもよいし、また2以上の層で被膜していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも含まれる。

15 経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液体組成物においては、ひとつまたはそれ以上の活性物質が、一般的に用いられる不活性な希釈剤(例えば精製水、エタノール)に含有される。この組成物は、不活性な希釈剤以外に湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有してもよい。

20 経口投与のためのその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方されるスプレー剤が含まれる。この組成物は不活性な希釈剤以外に亜硫酸水素ナトリウムのような安定剤と等張性を与えるような安定化剤、塩化ナトリウム、クエン酸ナトリウムあるいはクエン酸のような等張剤を含有してもよい。スプレー剤の製造方法は、例えば米国特許第2,868,691号および同第3,095,355号明細書に詳しく記

載されている。

本発明による非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水および生理食塩水が含まれる。非水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレン glycol、ポリエチレン glycol、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート 80（登録商標）等がある。

このような組成物は、さらに防腐剤、潤滑剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらはバクテリア保留フィルターを通す過、殺菌剤の配合または照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌化または無菌の注射用蒸留水または他の溶媒に溶解して使用することもできる。

非経口投与のためその他の組成物としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される外用液剤、軟膏、塗布剤、直腸内投与のための坐剤および膣内投与のためのペッサリー等が含まれる。

製剤例 1

以下の各成分を常法により混合したのち、打錠して、1 状中に 0.5mg の活性成分を含有する錠剤 100錠を得た。

| | |
|--|--------------|
| ・土 (R, S) -2- ((1E) -3-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ブテニル) -5-オキソ-1-ピロリジンヘプタン酸・ α -シクロデキストリン | 250 mg |
| | (含有量 50 mg) |
| 25 　・カルボキシメチルセルロース カルシウム | 200 mg |
| ・ステアリン酸マグネシウム | 100 mg |

・微結晶セルロース 9. 2 g

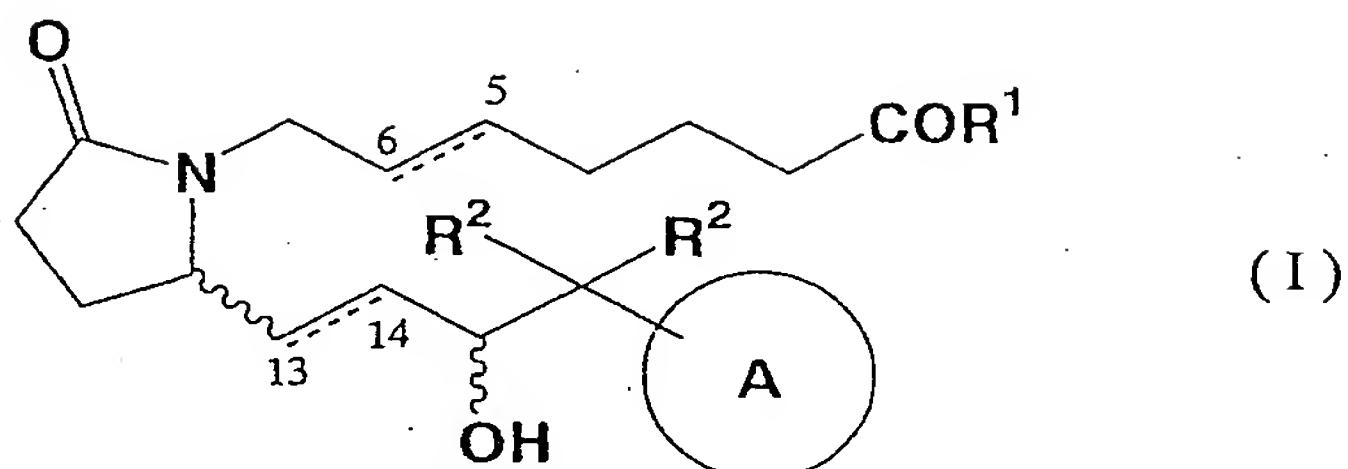
製剤例 2

以下の各成分を常法により混合したのち、溶液を常法により滅菌し、1 m
5 1ずつバイアルに充填し、常法により凍結乾燥し、1バイアル中 0.2m g の活
性成分を含有するバイアル 100 本を得た。

・土 (R, S) - 2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - フェニル - 1 - ブ
テニル) - 5 - オキソ - 1 - ピロリジンヘプタン酸・ α -シクロデキスト
リン 100 m g
10 (含有量 20 m g)
・マンニット 200 m g
・蒸留水 100 m l

請求の範囲

1. 一般式 (I)



5 (式中、R¹は水酸基、C1～4アルコキシ基、NH₂SO₂—C1～4アルキル基またはNHC(=O)—フェニル基を表わし、A環はベンゼン環またはチオフェン環を表わし、ふたつのR²は同時に水素原子またはフッ素原子を表わし、
 10 ——は単結合または二重結合を表わす。
 ただし、R²がフッ素原子を表わすとき、A環はベンゼン環のみを表わすものとする。)
 15 で示される8-アザプロスタグラニン誘導体化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物からなるEP₄受容体作動薬。

2. 化合物が、

15 (1) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ-4, 4-ジフルオロ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・t-ブチルエステル、
 (2) ± (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ-4, 4-ジフルオロ-4-フェニル-1-ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・t-ブチルエステル、
 20 (3) ± (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ-4-フェニル-4, 4-ジフルオロ-1-ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン

酸、

(4) $\pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 4 - \text{ジフルオロ} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸、

5 (5) $\pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸、

(6) $\pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸、

(7) $\pm (R, S) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸・メチルエステル、

10 (8) $\pm (R, R) - 7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸・メチルエステル、

(9) $\pm (R, S) - N - (\text{メチルスルホニル}) [7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘ

15 プタンアミド]、

(10) $\pm (R, R) - N - (\text{メチルスルホニル}) [7 - (2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘ

20 プタンアミド]、

(11) $\pm (R, R) - \text{フェニル} [2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ} \text{ヘプタンイミド}]$ 、

(12) $\pm (R, S) - \text{フェニル} [2 - ((1E) - 3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニル} - 1 - \text{ブテニル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ} \text{ヘプタンイミド}]$ 、

(13) $\pm (S, R) - 7 - (2 - (3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニルブチル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸、

25 (14) $\pm (S, S) - 7 - (2 - (3 - \text{ヒドロキシ} - 4 - \text{フェニルブチル}) - 5 - \text{オキソピロリジノ})$ ヘプタン酸、

(15) 7 - (2 - (3 - ヒドロキシ - 4 - (チオフェン - 2 - イル) プチル) - 5 - オキソピロリジノ) ヘプタン酸・エチルエステル、または
(16) 7 - (2 - ((1E) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (2 - チエニル) - 1 - ブテニル) - 5 - オキソピロリジノ) - (5Z) - ヘプテン酸・エチルエス
5 テルである請求の範囲 1 に記載の EP_4 受容体作動薬。

3. 請求の範囲 1 記載の EP_4 受容体作動薬を有効成分として含有する、疾患の治療および／または予防剤、または骨形成促進剤。

10 4. 疾患が、免疫疾患、喘息、骨量低下疾患、神経細胞死、肺傷害、肺線維症、肺気腫、気管支炎、慢性閉塞性呼吸器疾患、肝傷害、急性肝炎、腎炎、腎不全、高血圧、心筋虚血、全身性炎症反応症候群、敗血症、血球貪食症候群、マクロファージ活性化症候群、スタイル病 (Still) 病、川崎病、熱傷、全身性肉芽腫、潰瘍性大腸炎、クローン病、透析時の高サイトカイン血症、多
15 臓器不全、ショック、消化管潰瘍、口内炎、睡眠障害または血栓症である請求の範囲 3 記載の治療および／または予防剤。

5. 免疫疾患が、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症、シェー
グレン症候群、慢性関節リューマチ、全身性エリトマトーデス、または臓器
20 移植後の拒絶反応である請求の範囲 4 記載の治療および／または予防剤。

6. 骨量低下疾患が、原発性骨粗鬆症、二次性骨粗鬆症、癌骨転移、高力
ルシウム血症、ページェット病、骨欠損、または骨壊死である請求の範囲 4
記載の治療および／または予防剤。

25

7. 骨折後の骨形成または骨の手術後の骨形成の促進剤である請求の範囲

3 記載の骨形成促進剤。

8. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、TNF- α 産生を阻害する方法。

9. 請求の範囲 1 記載の一般式 (I) で示される化合物、その非毒性塩またはそれらのシクロデキストリン包接化合物を用いることを特徴とする、TNF- α 産生阻害剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08176

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C07D207/26, A61K31/4015, A61P43/00, 37/06, 11/06, 3/14, 25/00, 11/00, 1/16, 13/12, 9/12, 9/10, 29/00, 31/04, 7/00, 1/04, 1/02, 25/20, 7/02, 21/00, 29/00, A61K47/40

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C07D207/26, A61K31/4015, A61K47/40

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | JP 52-5764 A (Hoechst Aktiengesellschaft), 17 January, 1977 (17.01.77), Claims; page 27 & GB 1553595 A | 1-4 |
| X | JP 52-133975 A (Hoechst Aktiengesellschaft), 09 November, 1977 (09.11.77), Claims; page 23 & GB 1583163 A | 1-4 |
| X | JP 53-21159 A (Pfizer Inc.), 27 February, 1978 (27.02.78), Claims; page 14 & GB 1556569 A & GB 1556570 A | 1-4 |
| X | JP 57-54166 A (E.I. du Pont de Nemours and Company), 31 March, 1982 (31.03.82), Claims; page 13 & EP 46082 A | 1-4 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
15 October, 2001 (15.10.01)Date of mailing of the international search report
23 October, 2001 (23.10.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08176

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| P, X | JP 2001-233792 A (Pfizer Products Inc.), 28 August, 2001 (28.08.01), Claims 3, 11 & EP 1132086 A | 1-4 |
| A | JP 10-265454 A (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 October, 1998 (06.10.98), the whole document & EP 855389 A | 1-7, 9 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08176

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to "methods for treatment of the human body by surgery or therapy" as specified in Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C07D 207/26, A61K 31/4015, A61P 43/00, 37/06, 11/06, 3/14, 25/00, 11/00, 1/16, 13/12, 9/12, 9/10, 29/00, 31/04, 7/00, 1/04, 1/02, 25/20, 7/02, 21/00, 29/00, A61K 47/40

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int cl' C07D 207/26, A61K 31/4015, A61K 47/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|------------------|
| X | JP 52-5764 A (ヘキスト・アクチーエンゲゼルシャフト) 17. 1月. 1977 (17. 01. 77) 特許請求の範囲、 p 27 & GB 1553595 A | 1-4 |
| X | JP 52-133975 A (ヘキスト・アクチーエンゲゼルシャフト) 9. 11月. 1977 (09. 11. 77) 特許請求の範囲、 p 23 & GB 1583163 A | 1-4 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 15. 10. 01 | 国際調査報告の発送日 23.10.01 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 内藤 伸一 電話番号 03-3581-1101 内線 3492 4P 8615 印 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X | JP 53-21159 A (ファイザー・インコーポレーテッド) 27. 2月. 1978 (27. 02. 78) 特許請求の範囲、 p 14 & GB 1556569 A & GB 1556570 A | 1-4 |
| X | JP 57-54166 A (イー・アイ・デュ・ポン・ドウ・ヌムール・アンド・カンパニー) 31. 3月. 1982 (31. 03. 82) 特許請求の範囲、 p 13 & EP 46082 A | 1-4 |
| P, X | JP 2001-233792 A (ファイザー・プロダクツ・インク) 28. 8月. 2001 (28. 08. 01) 特許請求の範囲の請求項3及び11 & EP 1132086 A | 1-4 |
| A | JP 10-265454 A (小野薬品工業株式会社) 6. 10月. 1998 (06. 10. 98) 文献全体 & EP 855389 A | 1-7, 9 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、

PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する。

2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。